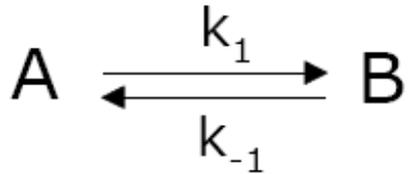




La cinetica enzimatica

Cinetica chimica



$$\text{Velocità diretta } v_1 = - \frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$$

$$\text{Velocità inversa } v_{-1} = - \frac{d[B]}{dt} = k_{-1}[B]$$

All'equilibrio

$$v_1 = v_{-1}$$

$$k_1[A]_{\text{eq}} = k_{-1}[B]_{\text{eq}}$$

$$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[B]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}}} = K_{\text{eq}}$$

Ordine di reazione

I ordine

$$v_1 = k_1[A]$$

II ordine

$$v_1 = k_1[A]^2$$

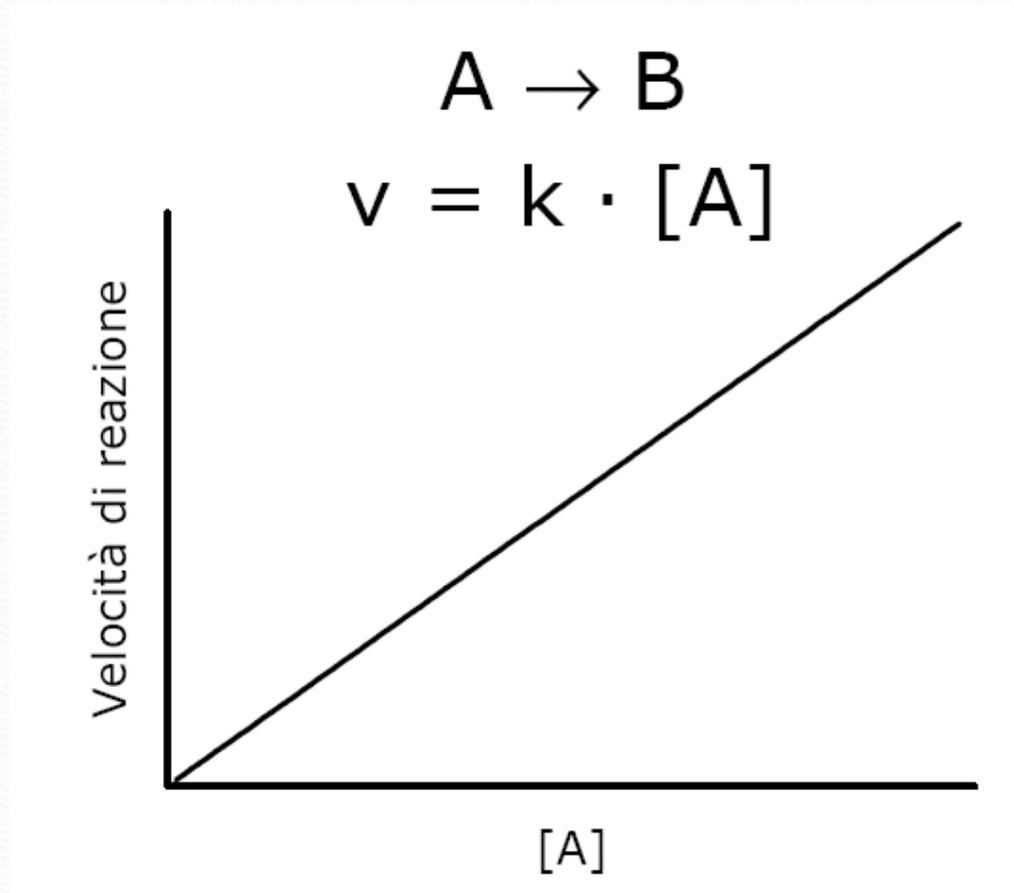
oppure

$$v_1 = k_1[A][B]$$

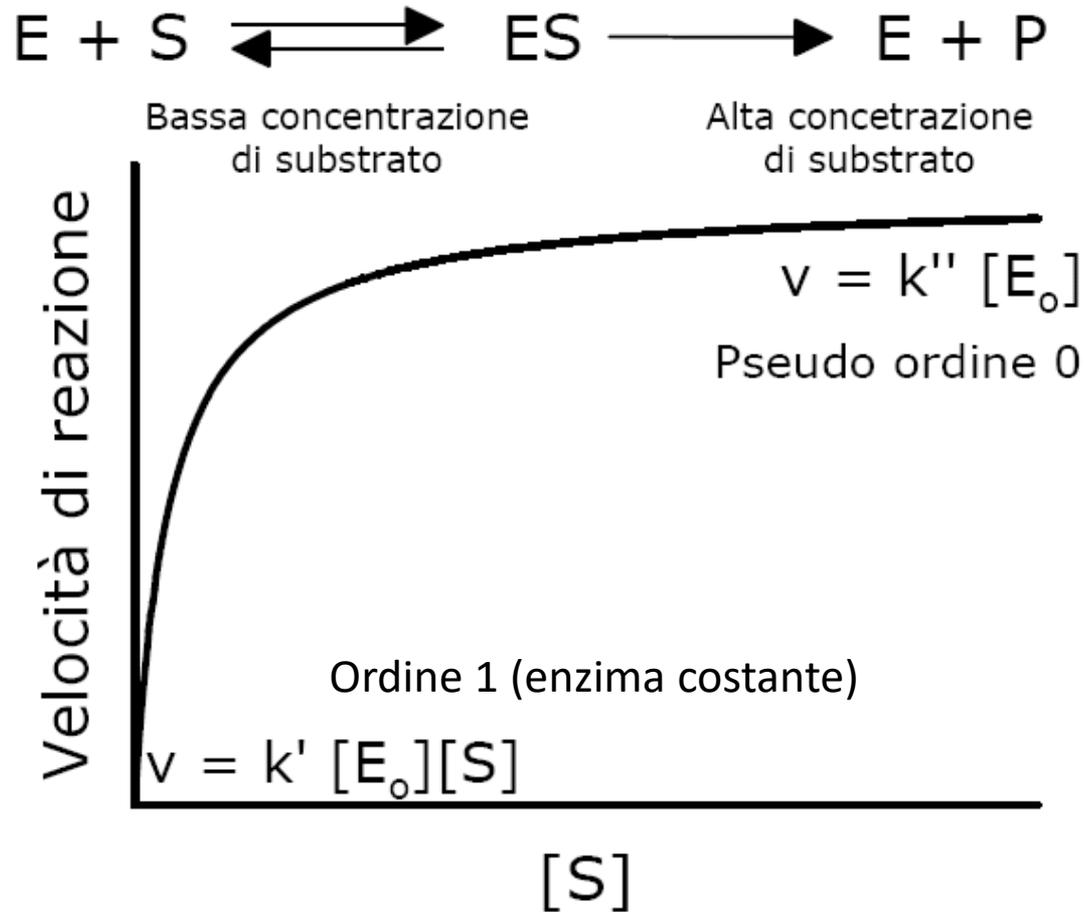
Ordine zero

$$v_1 = k_1$$

La cinetica di una reazione chimica

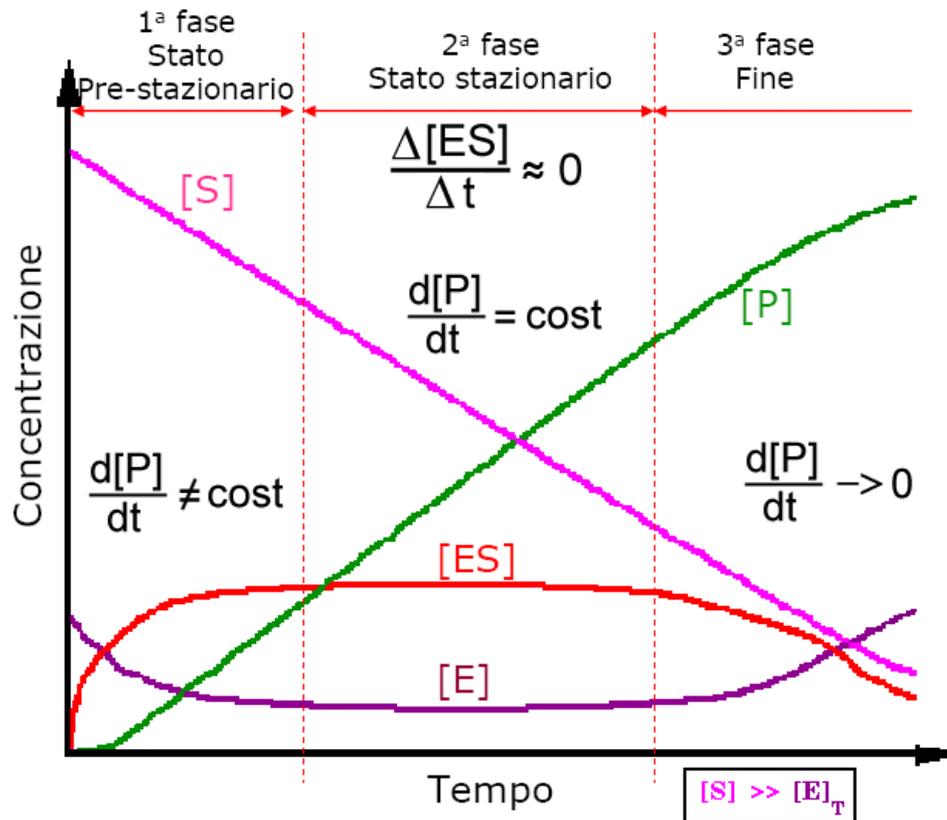


Cinetica di una reazione enzimatica



Effetto della [S] sulla velocità di reazione

La cinetica di una reazione enzimatica



Prima fase: Stato prestazionario
Legame tra E ed S per formare il complesso ES



Seconda fase: Stato stazionario

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0$$

Terza fase: fine della reazione
Scompare il substrato, [ES] diminuisce, v diminuisce

Fattori che influenzano la velocità di reazione



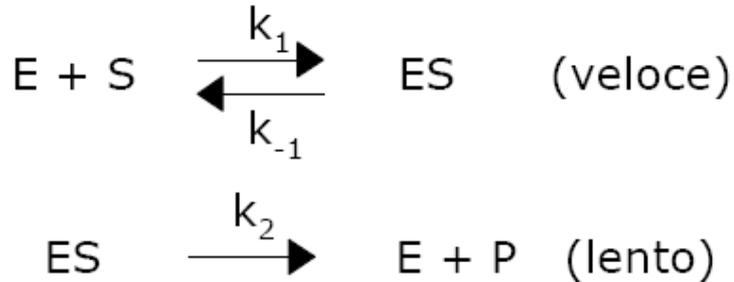
Allo stato stazionario sarà

$$v = k_2[ES]$$



Cinetica dello stato stazionario

Equazione di Michaelis Menten



Nella reazione $S \rightarrow P$ catalizzata da E la velocità allo stato stazionario sarà:

$$v_{\text{diretta}} = k_2[ES]$$

Per l'equilibrio veloce sarà:

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[ES]}{[E][S]}$$

$$[ES] = \frac{k_1}{k_{-1}} [E][S]$$

E libero ed ES non sono direttamente misurabili mentre in condizioni di $[S] \gg [E]$ sarà $[S] \approx \text{costante}$

$[E_{\text{tot}}]$ misurabile

$$[E_{\text{tot}}] = [E] + [ES]$$

$$[ES] = \frac{k_1}{k_{-1}} ([E_{\text{tot}}] - [ES]) [S]$$

Equazione di Michaelis Menten

$$[ES] = \frac{k_1}{k_{-1}} ([E_{\text{tot}}] - [ES]) [S]; \quad [ES] = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{k_{-1}} - \frac{k_1[ES][S]}{k_{-1}};$$

$$[ES] + \frac{k_1[ES][S]}{k_{-1}} = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{k_{-1}}; \quad [ES] \left(1 + \frac{k_1[S]}{k_{-1}}\right) = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{k_{-1}};$$

$$[ES] \left(\frac{k_{-1} + k_1[S]}{k_{-1}}\right) = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{k_{-1}}; \quad [ES] = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{\cancel{k_{-1}}} \frac{\cancel{k_{-1}}}{k_{-1} + k_1[S]};$$

$$[ES] = \frac{k_1[E_{\text{tot}}][S]}{k_{-1} + k_1[S]}; \quad [ES] = \frac{\cancel{k_1}[E_{\text{tot}}][S]}{\frac{k_{-1}}{\cancel{k_1}} + \cancel{k_1}[S]}; \quad [ES] = \frac{[E_{\text{tot}}][S]}{\frac{k_{-1}}{k_1} + [S]};$$

Equazione di Michaelis Menten

$$\frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[E][S]}{[ES]} = K_d = K_M$$

K_d = costante di dissociazione del complesso

K_m = costante di Michaelis e Menten

Quindi

$$[ES] = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M + [S]}$$

Dato che: sarà

$$v_{diretta} = k_2[ES]$$

$$v_{diretta} = \frac{k_2[E_{tot}][S]}{K_M + [S]}$$

In condizioni di saturazione

$$V_{max} = k_2[E_{tot}]$$

Da cui
l'equazione
finale:

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

Equazione di Michaelis Menten

Trattamento secondo Briggs-Haldane

Allo stato stazionario, assumendo la reazione irreversibile, sarà:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 = k_1[E][S] - (k_{-1}[ES] + k_2[ES])$$

formazione di ES scomparsa di ES

$$[ES] = \frac{k_1[E][S]}{(k_{-1} + k_2)}$$

Ponendo:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Sarà:

$$[ES] = \frac{([E_{tot}] - [ES])[S]}{K_M}$$

Riarrangiando l'equazione:

$$[ES] = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M} - [ES] \frac{[S]}{K_M} \quad \rightarrow \quad [ES] + [ES] \frac{[S]}{K_M} = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M} \quad \rightarrow \quad [ES] \left(1 + \frac{[S]}{K_M}\right) = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M}$$

$$\rightarrow [ES] \left(\frac{K_M + [S]}{K_M}\right) = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M} \quad \rightarrow \quad [ES] = \frac{[E_{tot}][S]}{K_M} \left(\frac{K_M}{K_M + [S]}\right)$$

Dato che: sarà

$$v_{diretta} = k_2[ES]$$

$$v_{diretta} = \frac{k_2[E_{tot}][S]}{K_M + [S]}$$

Da cui:

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

Equazione di Michaelis Menten

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]}$$

K_m

- descrive l'interazione substrato-enzima a livello del sito di legame e rappresenta la concentrazione di substrato al quale la velocità della reazione è metà della V_{max}
- da informazioni sulla forza di legame tra substrato ed enzima (affinità). Relazione inversa: bassi valori di K_m indicano una alta affinità mentre alti valori di K_m indicano una bassa affinità. K_m comunque è una misura approssimata ma ragionevole di tale affinità la cui misura è data da K_s che però è difficile da misurare

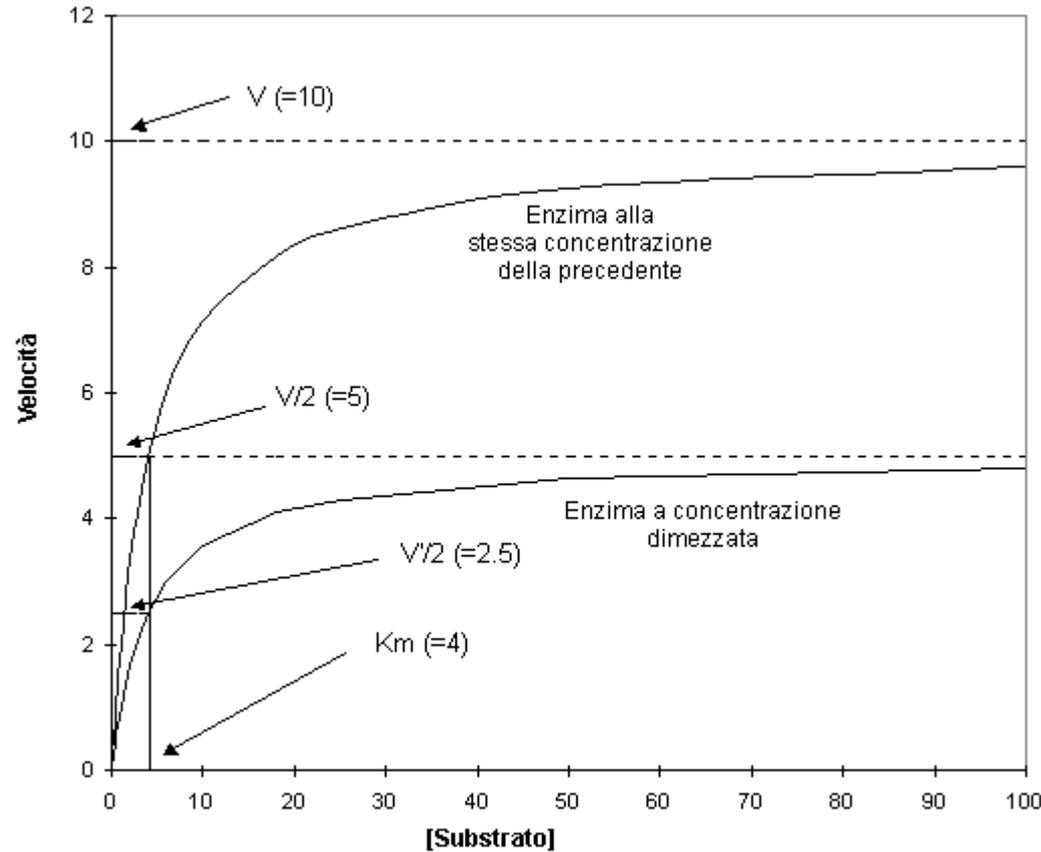
V_{max}

- è legata a k₂ (V_{max} = k₂[E_{tot}]) e dipende dalla concentrazione dell'enzima
- la costante **V_{max}** rappresenta la velocità massima o limitante della reazione, che non potrà mai essere superata indipendentemente da quanto grande diventa la concentrazione del substrato

K₂ o K_{cat}

- è una frequenza (sec⁻¹) e rappresenta il numero di eventi per unità di tempo
- è una proprietà cinetica dell'enzima

Effetto della concentrazione dell'enzima



V_{max} è la velocità di reazione a concentrazioni saturanti del substrato. In tali condizioni ogni molecola di enzima sarà legata ad una molecola di substrato interagendo con essa per originare il prodotto alla velocità più alta possibile. Raddoppiando le molecole di enzima avremmo il doppio di molecole di substrato legate all'enzima e un raddoppio della velocità.

V_{max} è direttamente proporzionale alla concentrazione dell'enzima mentre K_m è indipendente

Parametri cinetici

Numero di Turnover

Il numero di turnover di un enzima, k_{cat} , è la velocità massima per molecola di enzima per unità di prodotto

$$k_{cat} = k_2 = \frac{V_M}{[E_t]}$$

Efficienza enzimatica

Rielaborando l'equazione della velocità si ha

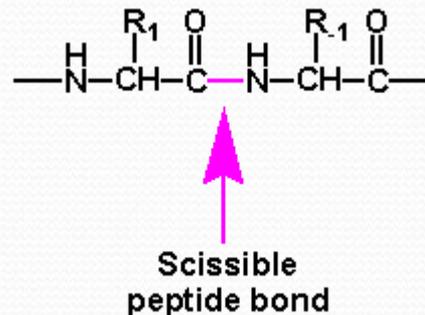
$$v = \frac{k_{cat}}{K_M} [E_t][S]$$

Quando $[S] \ll K_M$, allora k_{cat}/K_M è una costante di velocità del secondo ordine ed è una misura dell'efficienza dell'enzima a basse $[S]$. Quando k_{cat}/K_M è 10^8 - 10^9 la reazione è controllata dalla diffusione.

Enzima	Substrato	k_{cat} (sec ⁻¹)	K_M (M)	k_{cat}/K_M (M ⁻¹) (sec ⁻¹)
Catalasi	H ₂ O ₂	4.0x10 ⁷	1.1	4.0x10 ⁷
Anidrasi Carbonica	CO ₂	1.0x10 ⁴	1.2x10 ⁻²	8.3x10 ⁷
Acetylcholine esterase	Aceticolina	1.4x10 ⁴	9.0x10 ⁻⁵	1.6x10 ⁸
Fumarasi	Fumarato	8.0x10 ²	5.0x10 ⁻⁶	1.6x10 ⁸

Per substrati differenti k_{cat}/K_M è anche il miglior modo per determinare la specificità di un enzima.

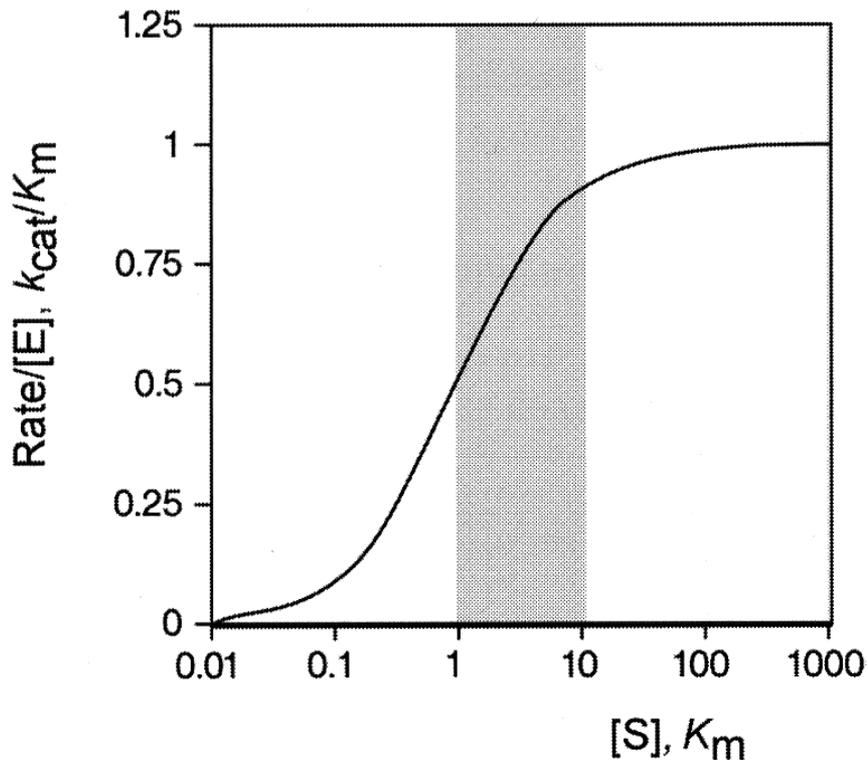
Nell'idrolisi di un legame peptidico per mezzo della chimotripsina è critica la natura della catena laterale R1 (la fenilalanina è la migliore)



R ₁	k_{cat}/K_M (M ⁻¹ sec ⁻¹)
Gly	1.3x10 ⁻¹
Val	3.6x10 ²
Leu	3.0x10 ³
Phe	1.0x10 ⁵

K_m e K_{cat}

Il limite massimo per K_{cat}/K_m è circa 10⁸ (M sec⁻¹). Da un punto di vista evolutivo è un vantaggio usare al massimo gli enzimi sintetizzati per convertire substrato. Questo avviene quando [S] è compreso tra 1 e 10 K_m (area grigia) mentre a concentrazioni superiori la velocità è indipendente da [S] e questo impedisce una regolazione metabolica. Quando [S] ≪ K_m la frazione di enzima attivo è molto bassa e non è vantaggioso sintetizzare enzimi che non lavorano, indipendentemente dalla loro K_{cat}.



Per questo l'evoluzione ha favorito enzimi la cui K_m sia paragonabile alla concentrazione cellulare di [S].

La velocità specifica di reazione (rate/[E]) è espressa in unità K_{cat}/K_m mentre il substrato è espresso in unità K_m.



Determinazione dei parametri cinetici

Stato stazionario

Determinazione dei parametri cinetici

Calcolare la V_0 a diverse concentrazioni iniziali di $[S]$

Valutare i livelli di $[S]$ o $[P]$ nel tempo

Utilizzare $[S]$ o $[P]$ che possono essere seguiti facilmente nel tempo
(proprietà ottiche o spettroscopiche)

Uso della curva $v/[S]$

Misura di V_{\max}

Stima valori di V_0 ad alti valori di $[S]$

Disegno della curva

Linearizzazione della curva $v/[S]$

Disegno della curva facilitato

Stima valori di v ad alti valori di $[S]$

- Lineweaver-Burk

- Eadie-Hofstee

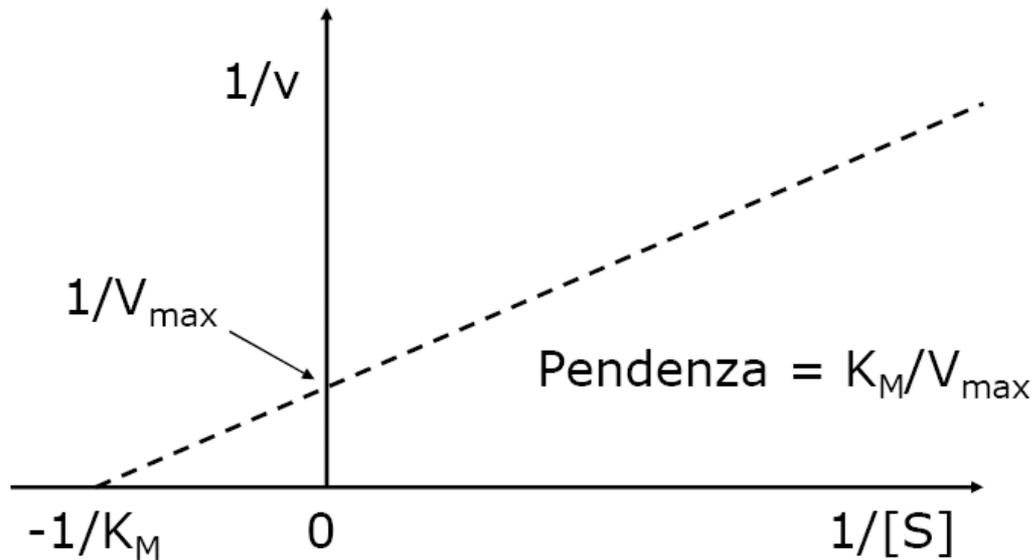
Lineweaver-Burk

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Inversione

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{V_{\max} [S]} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$



Facilità di calcolo dei parametri cinetici (intercette con gli assi)

Cattiva distribuzione dei punti sperimentali (valori meno attendibili, ottenuti ad alta $[S]$, sono concentrati nella zona adiacente l'intercetta con l'asse Y)

Eadie-Hofstee (1)

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]}$$

Trasformazione

$$v(K_M + [S]) = V_{\max}[S]$$

$$vK_M + v[S] = V_{\max}[S]$$



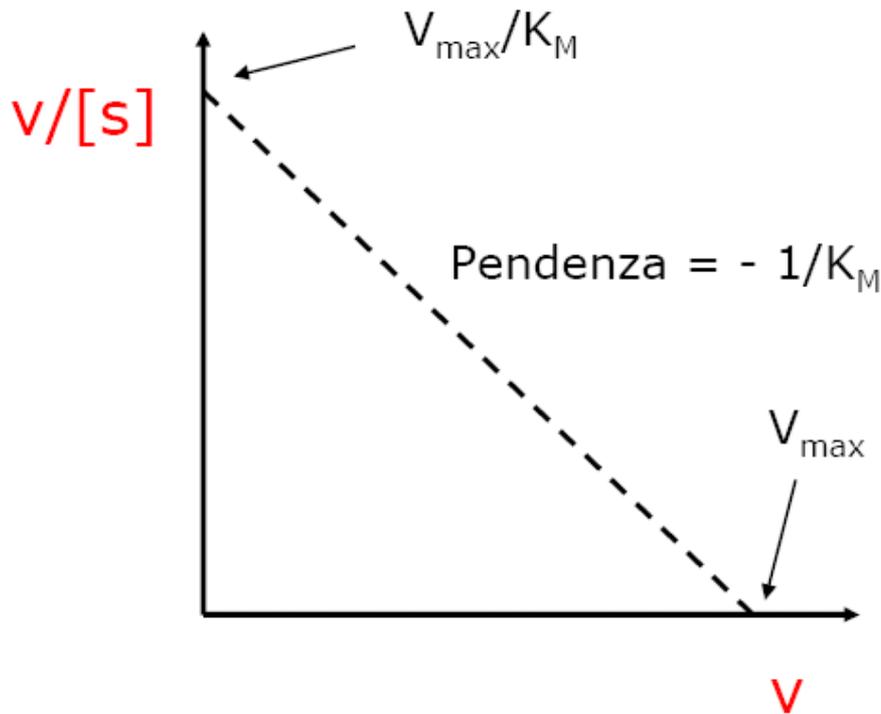
$$\frac{vK_M}{[S]} + \frac{v\cancel{[S]}}{\cancel{[S]}} = V_{\max}$$



$$\frac{v\cancel{K_M}}{\cancel{[S]}K_M} + \frac{v}{K_M} = \frac{V_{\max}}{K_M}$$



$$\frac{v}{[S]} = \frac{V_{\max}}{K_M} - v \frac{1}{K_M}$$



Migliore distribuzione dei punti sperimentali

Eadie-Hofstee (2)

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Trasformazione

$$v (K_M + [S]) = V_{\max} [S]$$

$$vK_M + v[S] = V_{\max} [S]$$



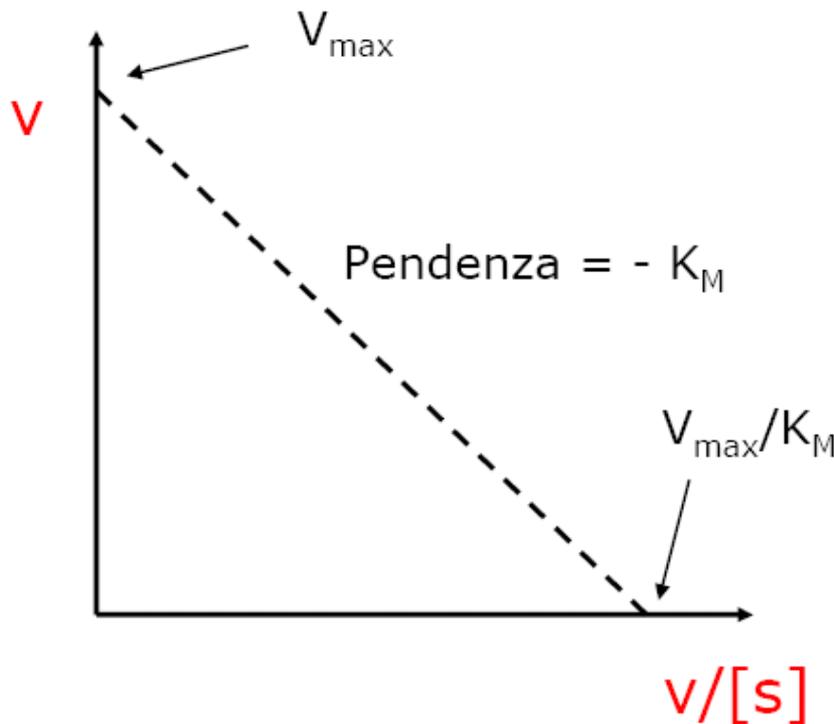
$$\frac{vK_M}{[S]} + \frac{v\cancel{[S]}}{\cancel{[S]}} = V_{\max}$$



$$\frac{v\cancel{K_M}}{\cancel{[S]}K_M} + \frac{v}{K_M} = \frac{V_{\max}}{K_M}$$



$$v = -K_M \frac{v}{[S]} + V_{\max}$$



Migliore distribuzione dei punti sperimentali

Hanes Wolf

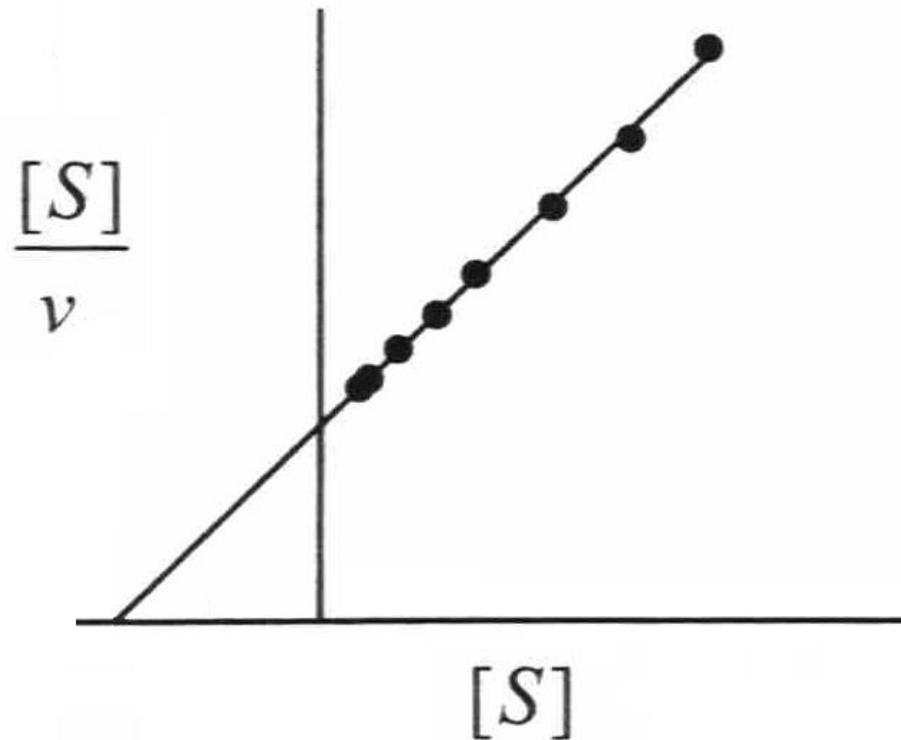
$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Inversione

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{V_{\max} [S]} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

↓ Moltiplico per
[S]

$$\frac{[S]}{v} = \frac{1}{v_{\max}} \cdot [S] + \frac{K_m}{v_{\max}}$$

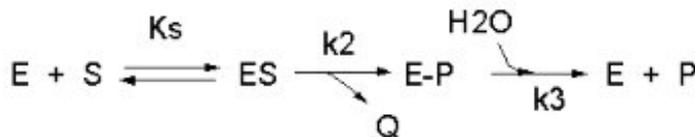




Reazioni a più substrati o più intermedi

Reazione con intermedio

Il substrato S interagisce con l'enzima E formando il complesso ES e viene convertito nei prodotti P e Q. Mentre Q è rilasciato immediatamente P forma un intermedio covalente con l'enzima che in una seconda reazione viene rilasciato (meccanismo a due step)



k₂ è la costante dello step di formazione dell'intermedio E-P (con uscita del primo prodotto Q) mentre **k₃** è la costante di idrolisi e rilascio del prodotto P.

La velocità di reazione è:

$$v = \frac{[(k_2 k_3) / (k_2 + k_3)] E_0 S}{[K_s (k_3) / (k_2 + k_3)] + S}$$

- Se la reazione di rilascio dell'intermedio è quella limitante ($k_3 \ll k_2$) l'equazione diventa:

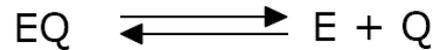
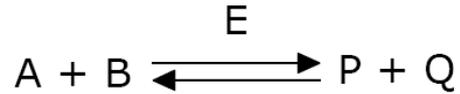
$$v = k_3 E_0 S / [K_s (k_3) / (k_2) + S]$$
$$V_{\max} = k_3 E_0 \quad \text{and} \quad K_m = K_s (k_3) / (k_2)$$

- Se la reazione che porta al complesso E-P è quella limitante ($k_2 \ll k_3$) l'equazione diventa:

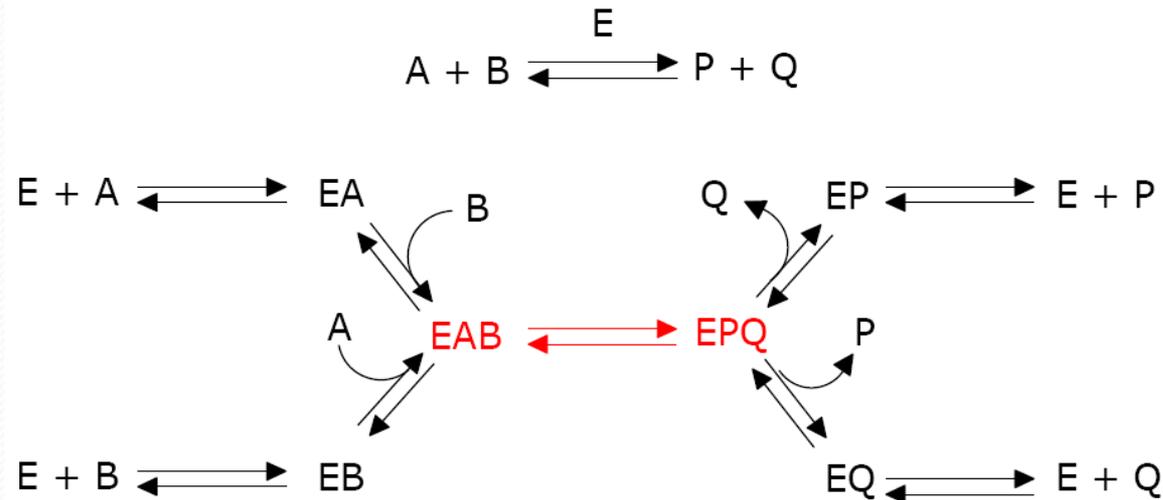
$$v = k_2 E_0 S / [K_s + S]$$
$$V_{\max} = k_2 E_0 \quad \text{and} \quad K_m = K_s$$

Reazioni a più substrati

Meccanismo sequenziale: i substrati si legano in modo sequenziale:



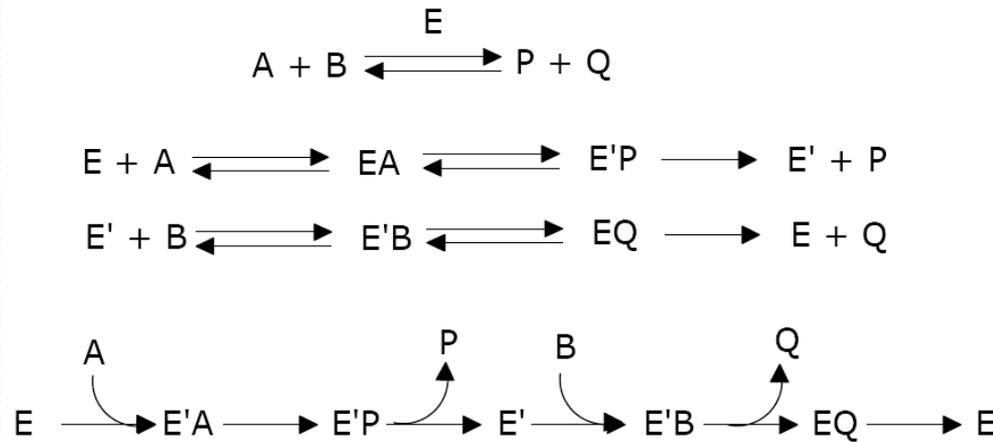
Meccanismo sequenziale ordinato



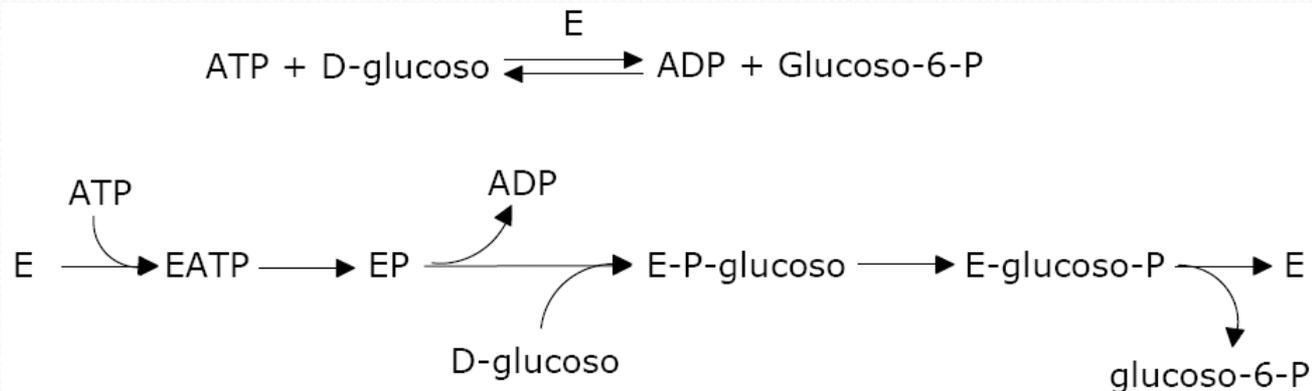
Meccanismo sequenziale casuale

Reazioni a più substrati

Meccanismo a ping-pong: i due substrati non si legano contemporaneamente all'enzima ed esiste un intermedio E'



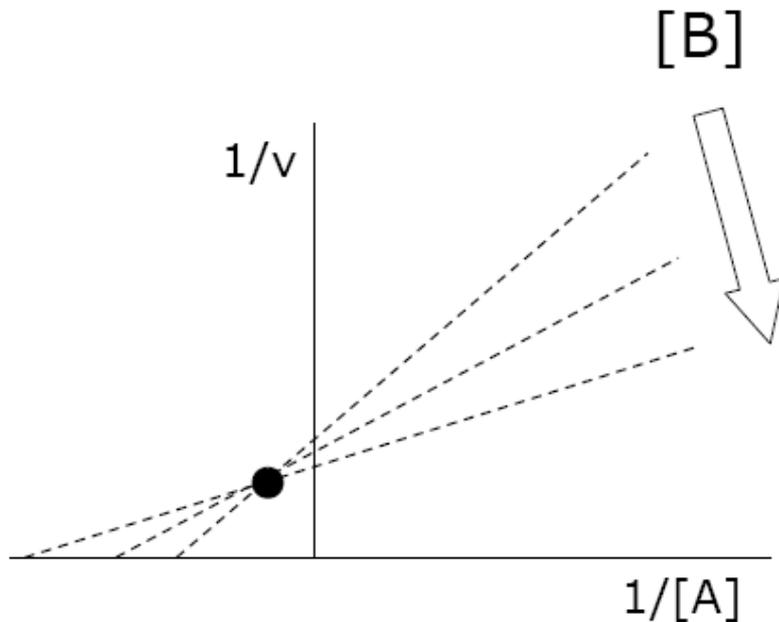
Meccanismo della reazione catalizzata dalla esochinasi



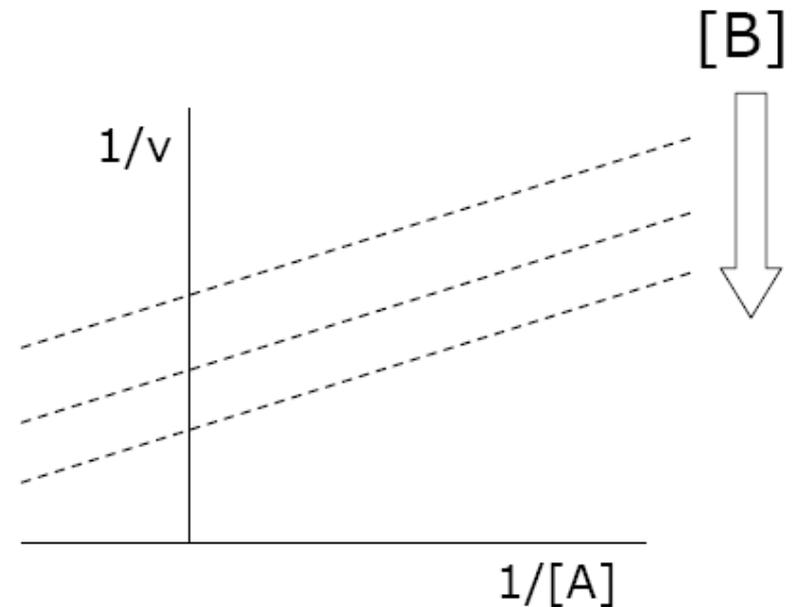
Reazioni a più substrati

L'analisi cinetica delle reazioni a più substrati è laboriosa e complessa.

Per ottenere informazioni sul tipo di reazione si esegue uno studio cinetico tenendo fissa la concentrazione di uno dei substrati (B) e variando l'altro (A). Dal tipo di grafico di Lineweaver-Burk ottenuto si può avere una descrizione del meccanismo.



Sequenziale casuale



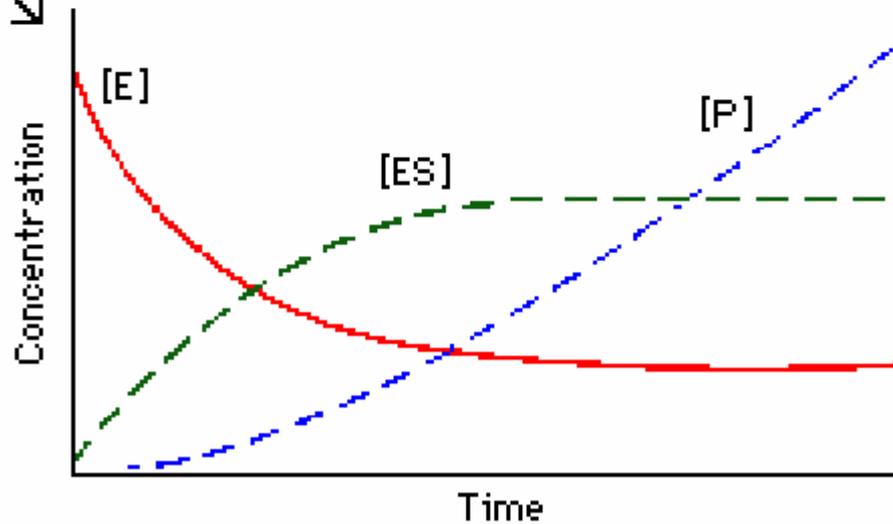
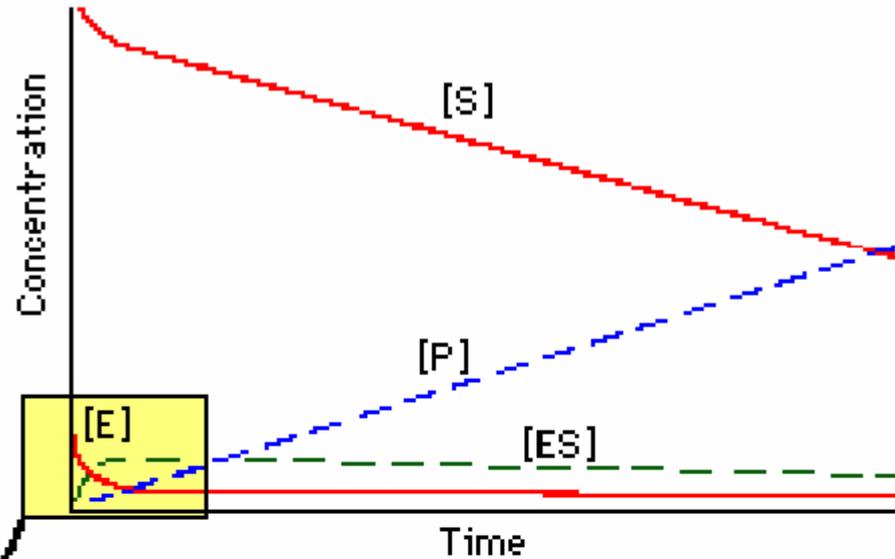
Ping-pong



La cinetica al di fuori dello stato stazionario

Cinetica pre-stazionaria
Cinetica rapida

CINETICA STATO PRE-STAZIONARIO

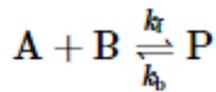


CINETICA RAPIDA

$$\text{rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad \ln[A]_t = \ln[A]_0 - kt \quad [A]_t = [A]_0 e^{-kt}$$

Reazione enzimatica a due substrati

P trascurabile



$$\text{rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k_f[A][B] - k_b[P]$$

$$\text{rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k_f[A][B]$$

eccesso di B

$$\text{rate} = -\frac{d[A]}{dt} = k_f[A][B]_0 = k'[A]$$

$$k' = k_f[B]_0$$

$$\ln[A]_t = \ln[A]_0 - k't$$

Variazione di A nel tempo:

$$[A]_t = [A]_0 e^{-k't}$$

Se considero
invece la

formazione di P

Sostituisco $[A]_t$

$$[A]_t = [A]_0 - [P]_t$$

$$\ln[A]_t = \ln[A]_0 - k't$$

$$\ln([A]_0 - [P]_t) = \ln[A]_0 - k't$$

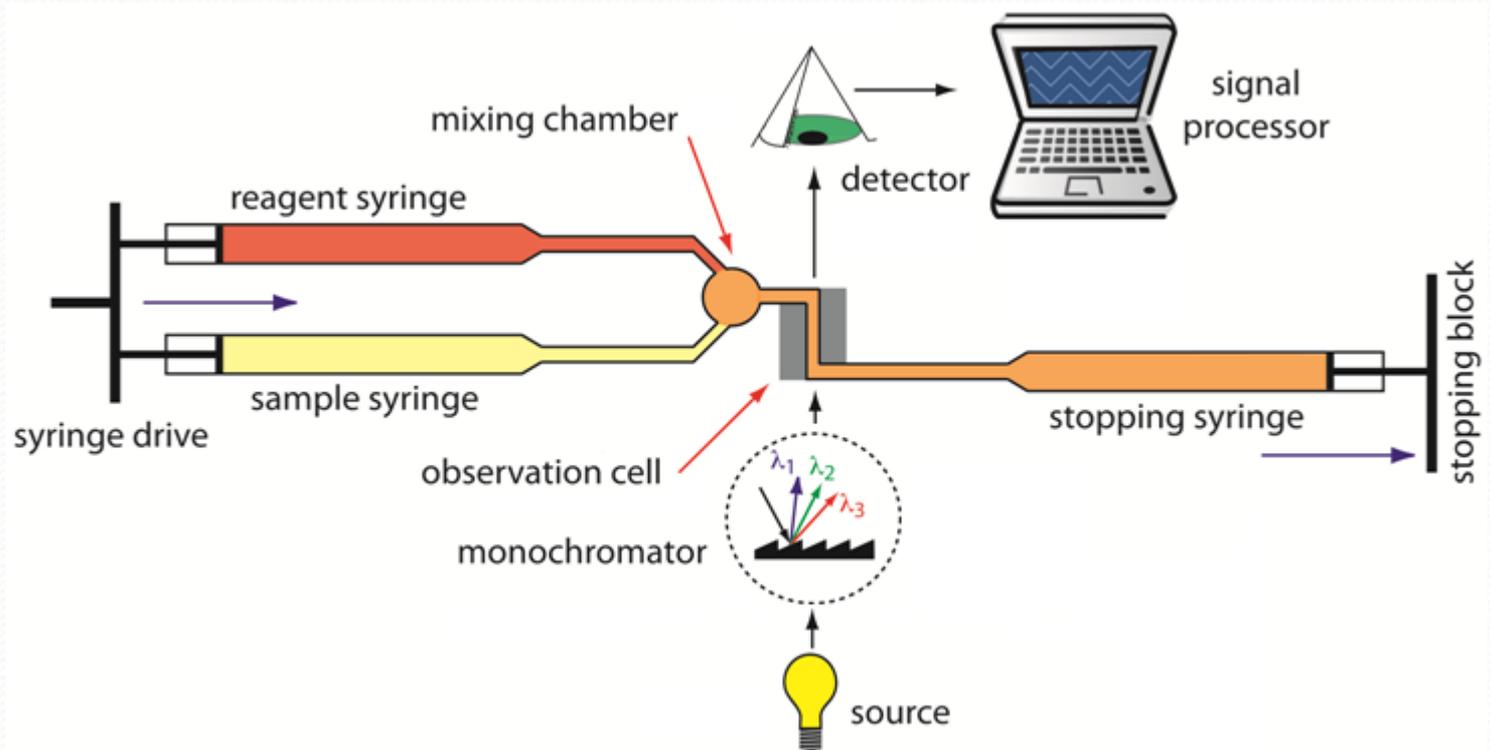
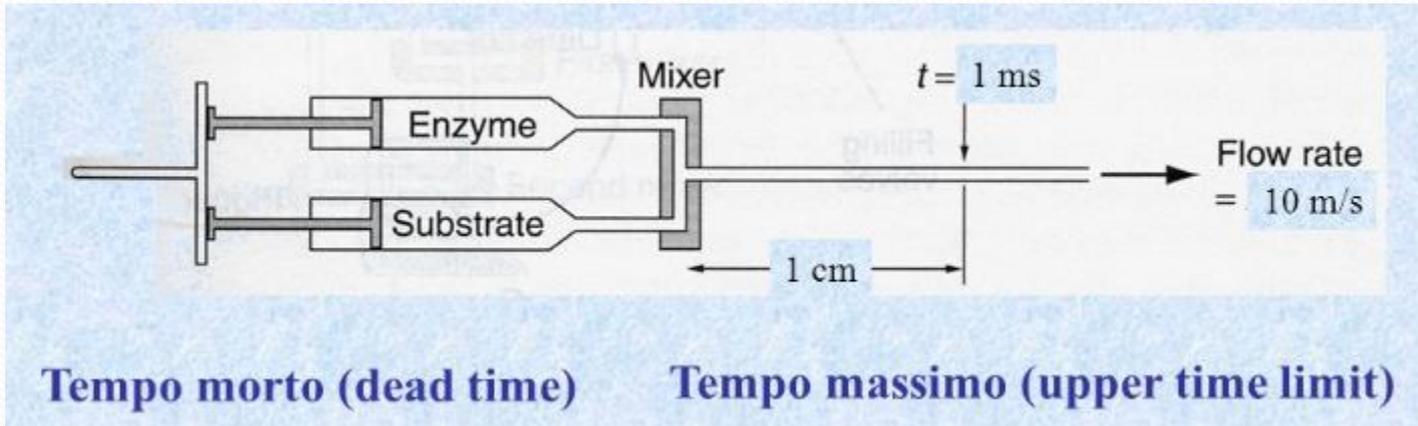
$$[A]_0 - [P]_t = [A]_0 e^{-k't}$$

$$[A]_0 = \frac{[P]_t}{1 - e^{-k't}}$$

Variazione di P nel tempo:

$$[P]_t = [A]_0 (1 - e^{-k't})$$

CINETICA RAPIDA





Variazione dei parametri cinetici

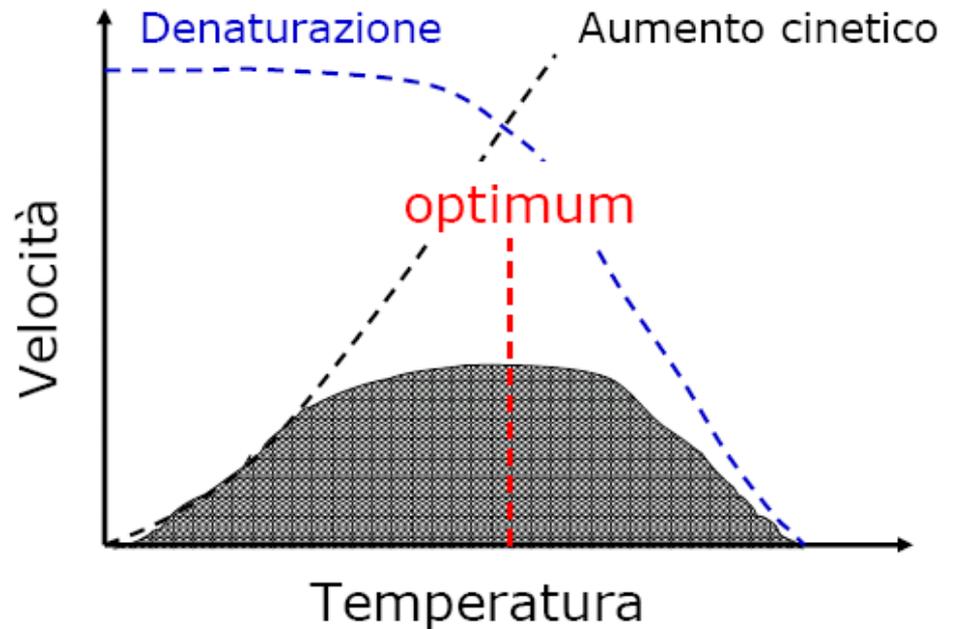
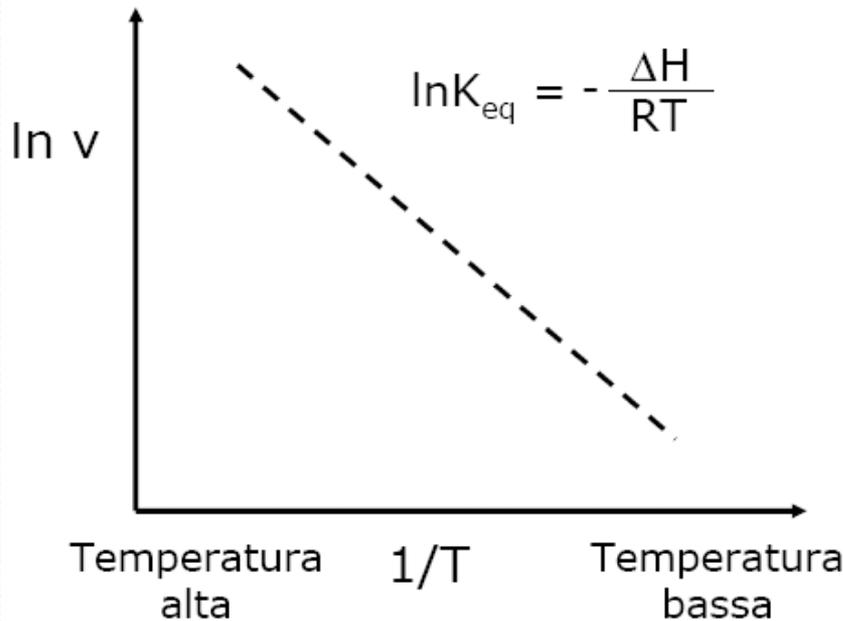
Temperatura e pH

Variazione dei parametri cinetici

K_m , K_{cat} e la selettività di un enzima dipendono da:

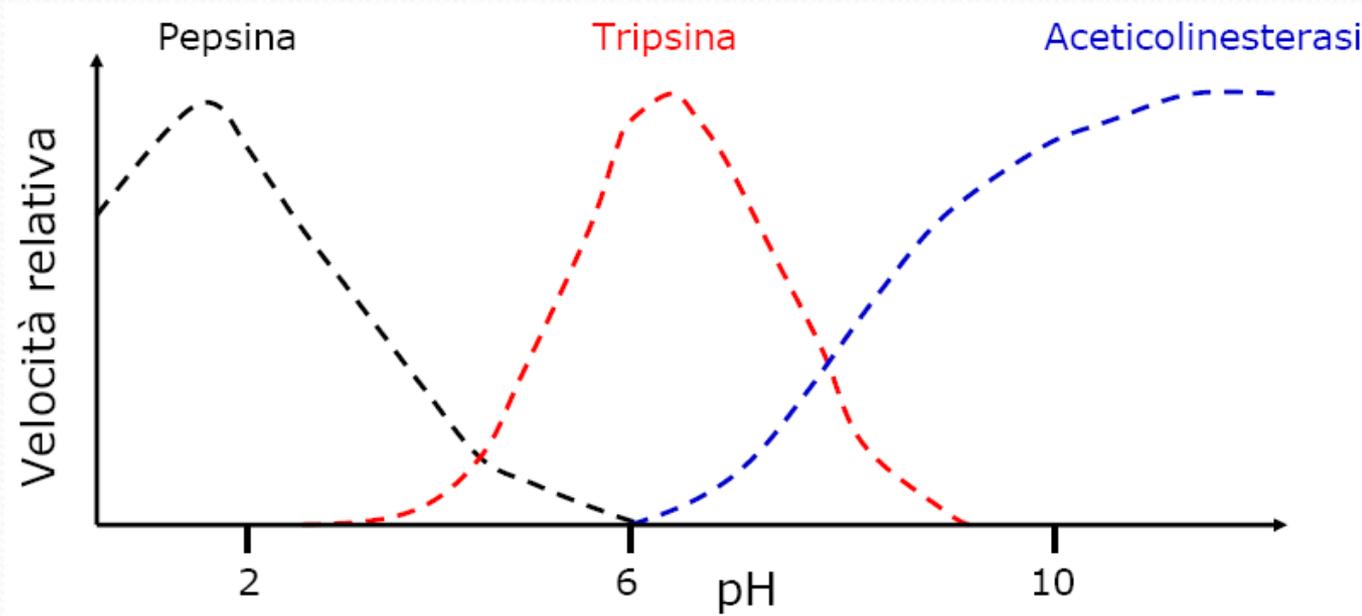
Temperatura:

un aumento della temperatura promuove l'attività abbassando l'energia di attivazione. K_{cat} aumenta sempre con l'aumento della temperatura mentre K_m può sia aumentare che diminuire. Anche la stereospecificità può variare con la temperatura (ΔG_{att} differenti per i due isomeri). La struttura flessibile degli enzimi porta a perdita di attività con l'aumento della temperatura (denaturazione)



Variazione dei parametri cinetici

pH :
influenza lo stato di ionizzazione di residui sulla superficie dell'enzima e nel sito attivo (es. la protonazione dell'istidina del sito attivo della chimotripsina determina perdita dell'attività, $K_{cat}=0$). Molto spesso il gruppo reattivo nucleofilo è rappresentato da un gruppo amminico che deve essere non protonato. Il pH può anche influenzare la stereoselettività (alcol deidrogenasi)



Forza ionica:

influenza sia gli enzimi, essendo molecole di natura polielettrolitica, sia l'attività dei substrati dotati di carica. Influenzando il pK dei vari gruppi dissociabili la forza ionica può alterare il valore di pH ottimale.



Variazione dei parametri cinetici

Inibitori
Attivatori/modulatori

Inibitori enzimatici

Il legame di molecole che alterano, direttamente o indirettamente, la struttura del sito attivo modificano la cinetica della reazione: attivatori e inibitori.

Si definiscono inibitori quelle molecole che diminuiscono l'attività di un enzima

Inibitori irreversibili

Modificano in modo irreversibile l'enzima

Inibitori reversibili

Modificano in modo reversibile (in genere attraverso un legame non covalente) l'enzima

A secondo delle loro caratteristiche si distinguono in:

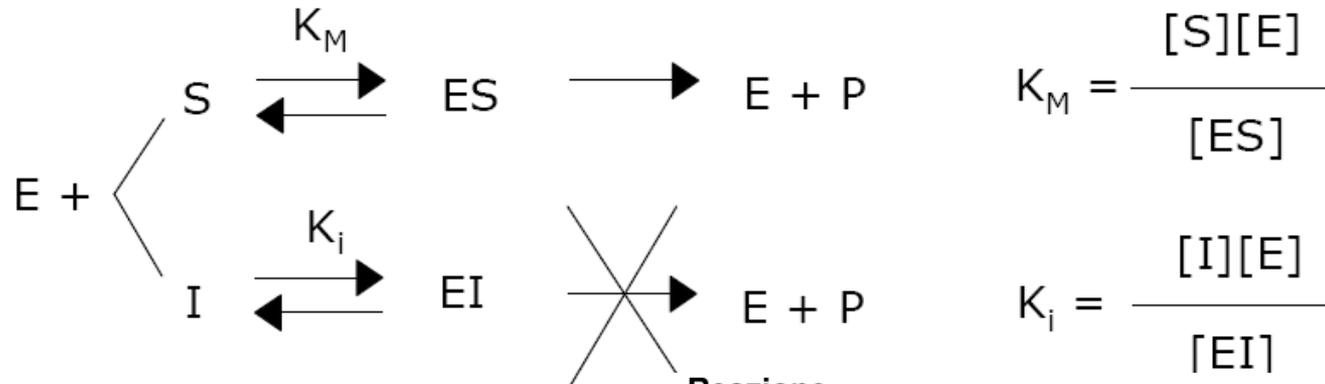
Inibitori competitivi

Inibitori non competitivi

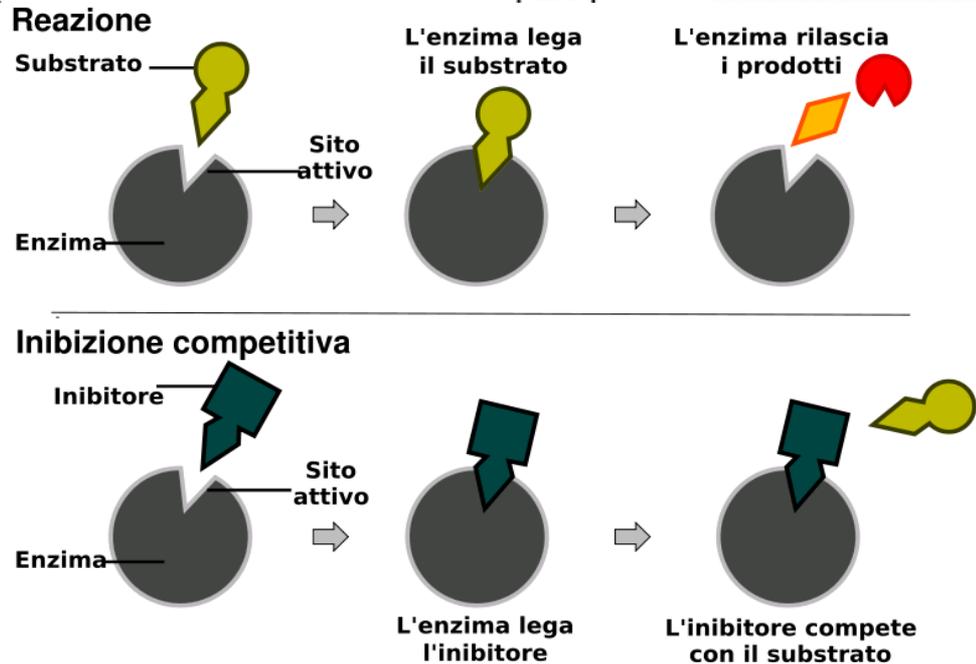
Inibitori acompetitivi

Inibitori competitivi

Gli inibitori competitivi sono molecole simili al substrato che occupano lo stesso sito di legame del substrato competendo con esso. Interferiscono quindi nella formazione del complesso ES



L'inibizione è rimossa aumentando la concentrazione di S



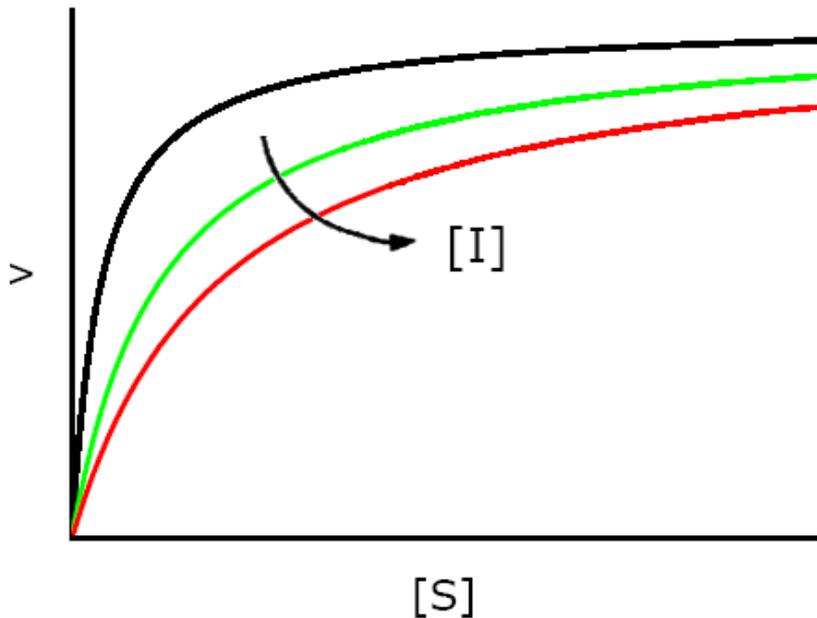
Inibitori competitivi

Senza inibitore

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Con inibitore

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) + [S]}$$

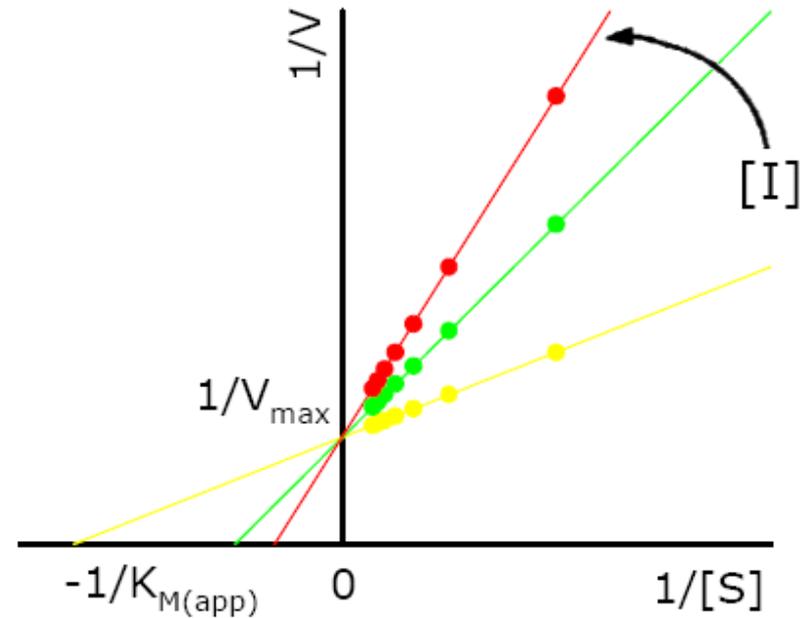


Senza inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

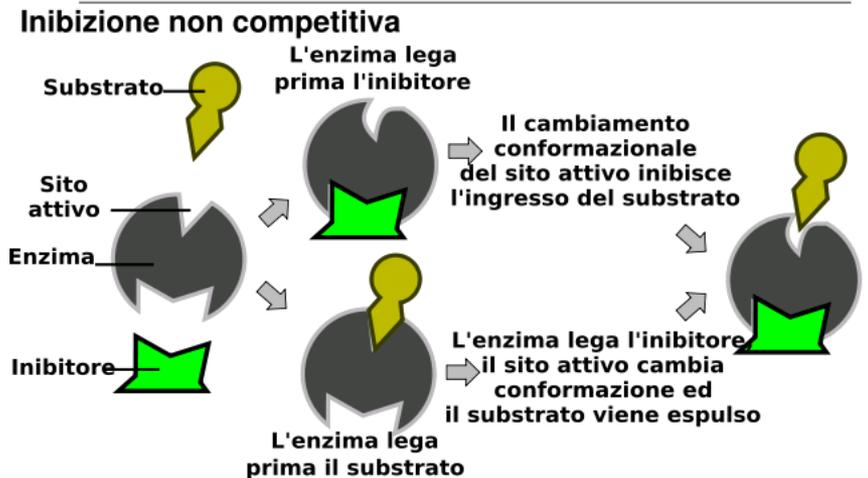
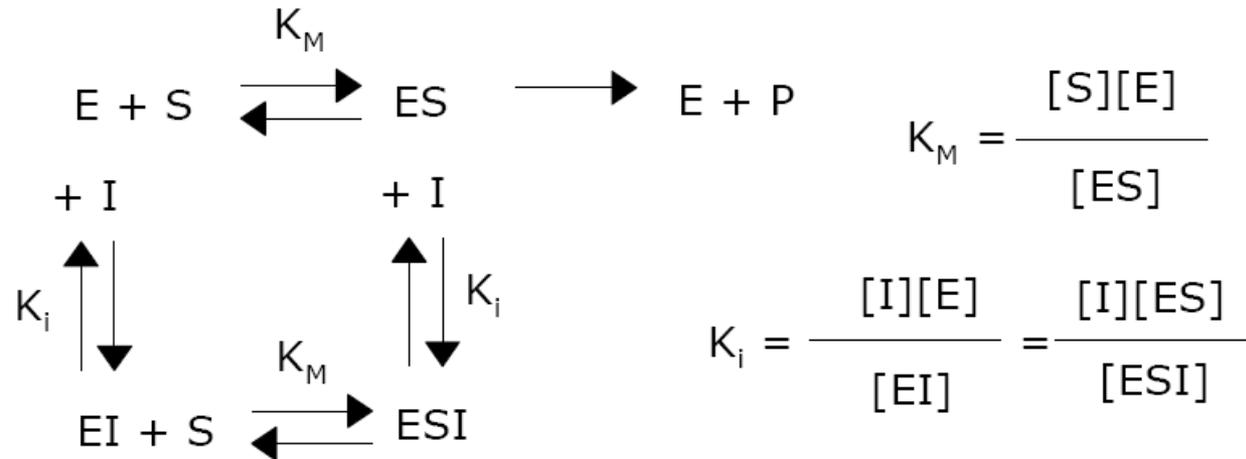
Con inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$



Inibitori non competitivi

Gli inibitori non competitivi sono molecole che occupano siti diversi dal sito di legame del substrato. Il loro legame comunque impedisce l'attività alterando la conformazione del sito attivo. Non interferiscono nella formazione del complesso ES mentre viene ridotta la quantità di enzima cataliticamente attivo. V_{max} diminuisce mentre K_m è inalterata.



L'inibizione non può essere rimossa aumentando la concentrazione di S

Se le K_i nei confronti di E e ES sono diverse l'inibizione viene definita mista e vengono alterate sia V_{max} che K_m

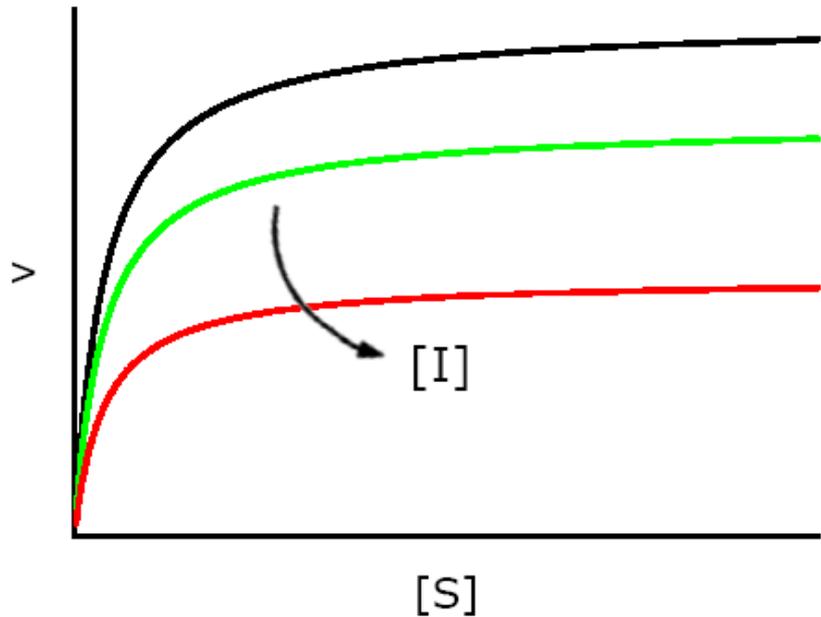
Inibitori non competitivi

Senza inibitore

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

Con inibitore

$$v = \frac{\frac{V_{\max}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} [S]}{K_M + [S]}$$

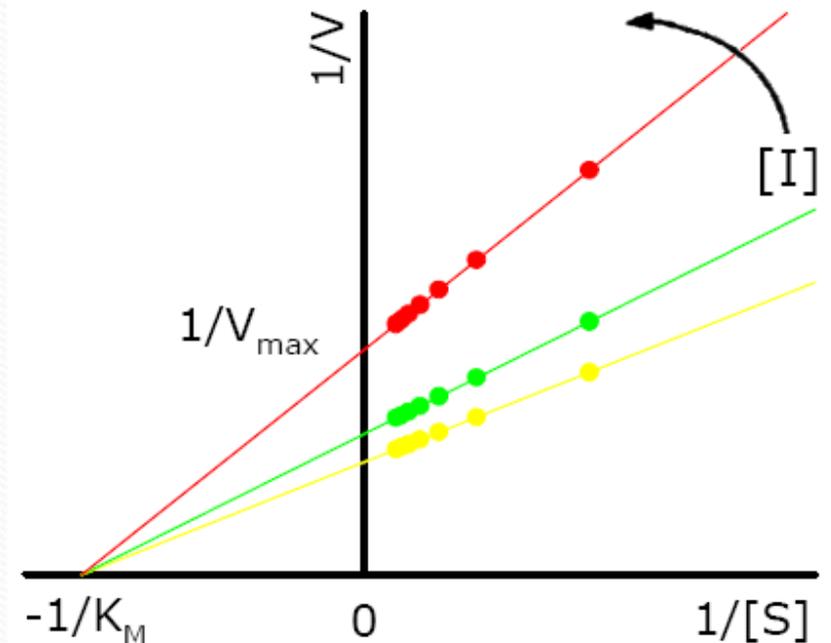


Senza inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

Con inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)$$



Inibitori incompetitivi

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

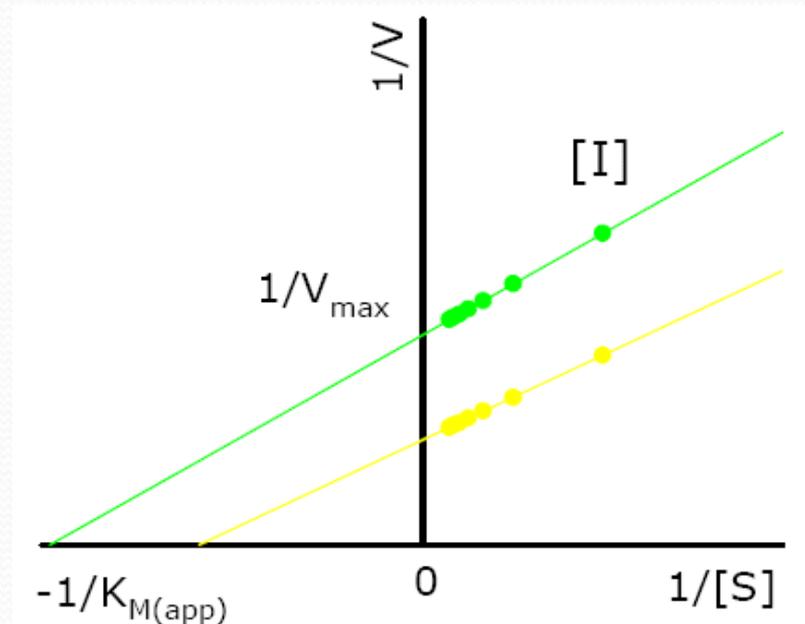
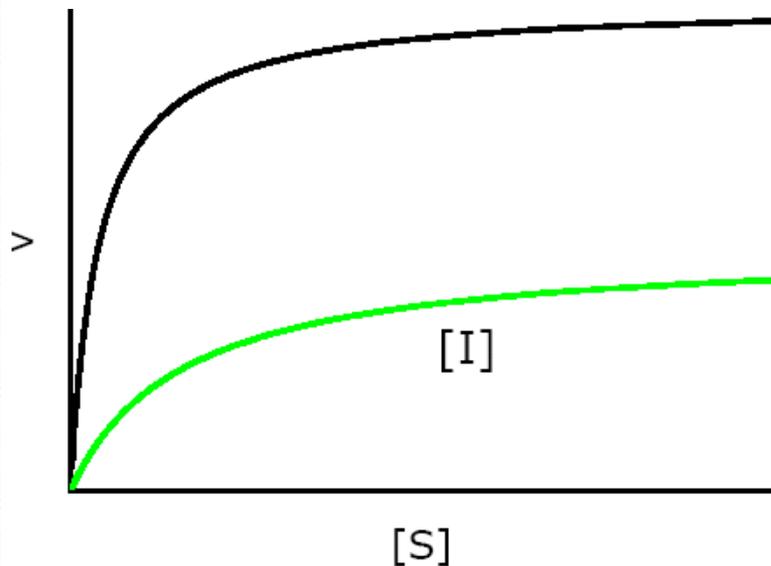
Senza inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

$$v = \frac{\frac{V_{\max}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} [S]}{\frac{K_M}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} + [S]}$$

Con inibitore

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{\max}} + \frac{1}{[S]} \frac{1}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)$$



Inibizione enzimatica

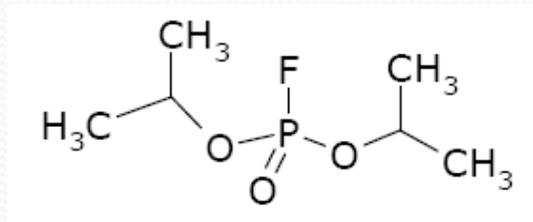
$$a = \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

$$a' = \left(1 + \frac{[I]}{K_i'} \right)$$

Tipo di inibizione	V_{MAX}^{app}	K_M^{app}
Nessuna	V_{MAX}	K_M
Competitiva	V_{MAX}	aK_M
Non competitiva $a = a'$	V_{MAX}/a'	K_M
Mista $a \neq a'$	V_{MAX}/a'	aK_M/a'
Acompetitiva	V_{MAX}/a'	K_M/a'

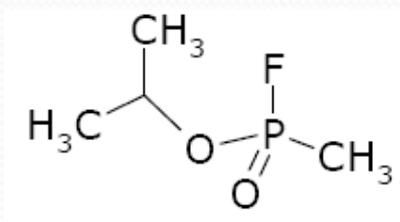
Inibitori

Diisopropil fluorofosfato (DFP)

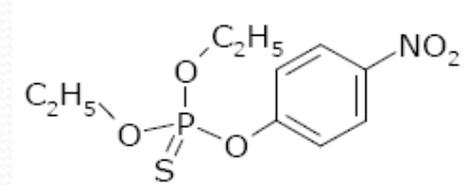


Inibiscono gli enzimi contenenti un residuo di serina nel sito attivo (es. serin proteasi)

Sarin

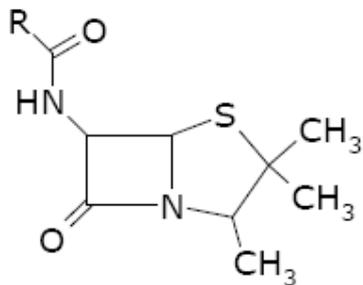


Parathion



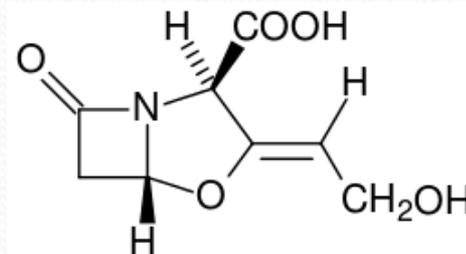
Analogo al DFP ma attivo sulla acetilcolinesterasi degli insetti

Penicillina



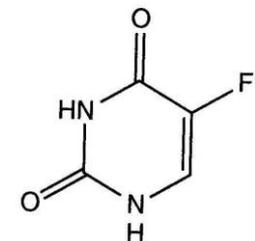
Inibisce gli enzimi coinvolti nella sintesi della parete batterica

Acido clavulanico



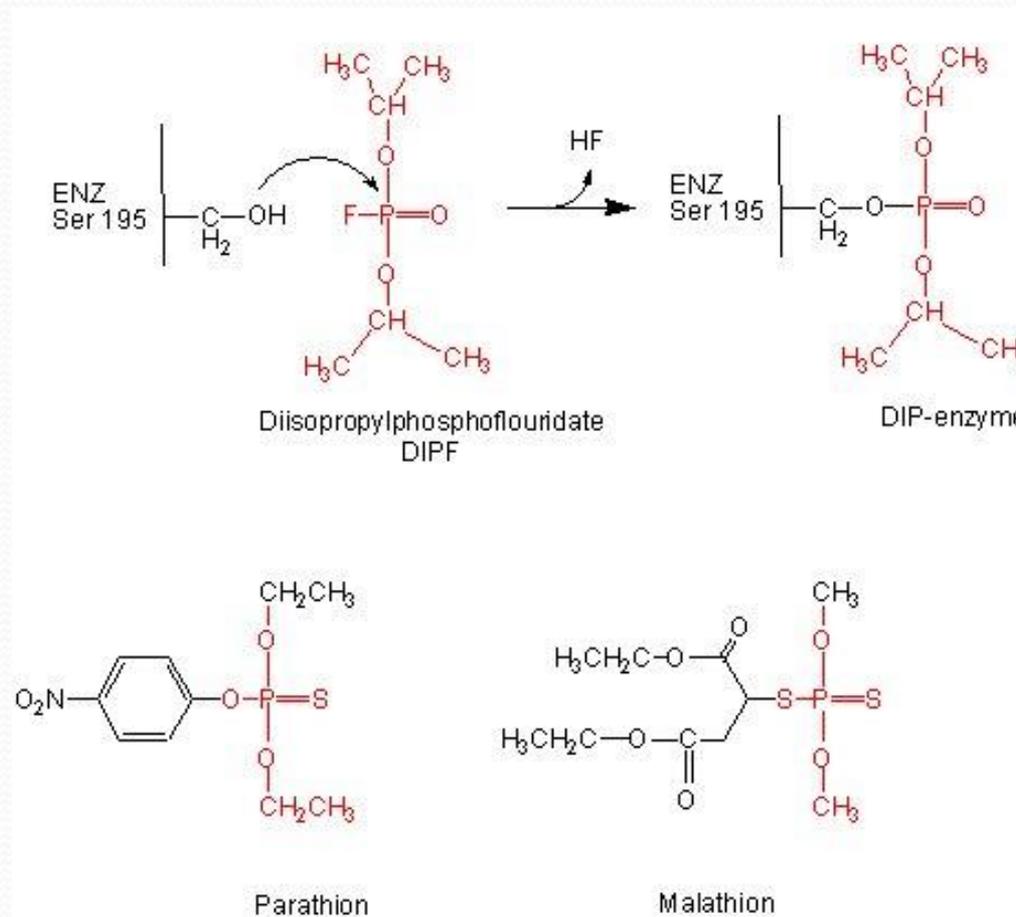
Inibitore suicida della beta-lattamasi (enzima che inattiva la pemicillina)

Fluorouracile



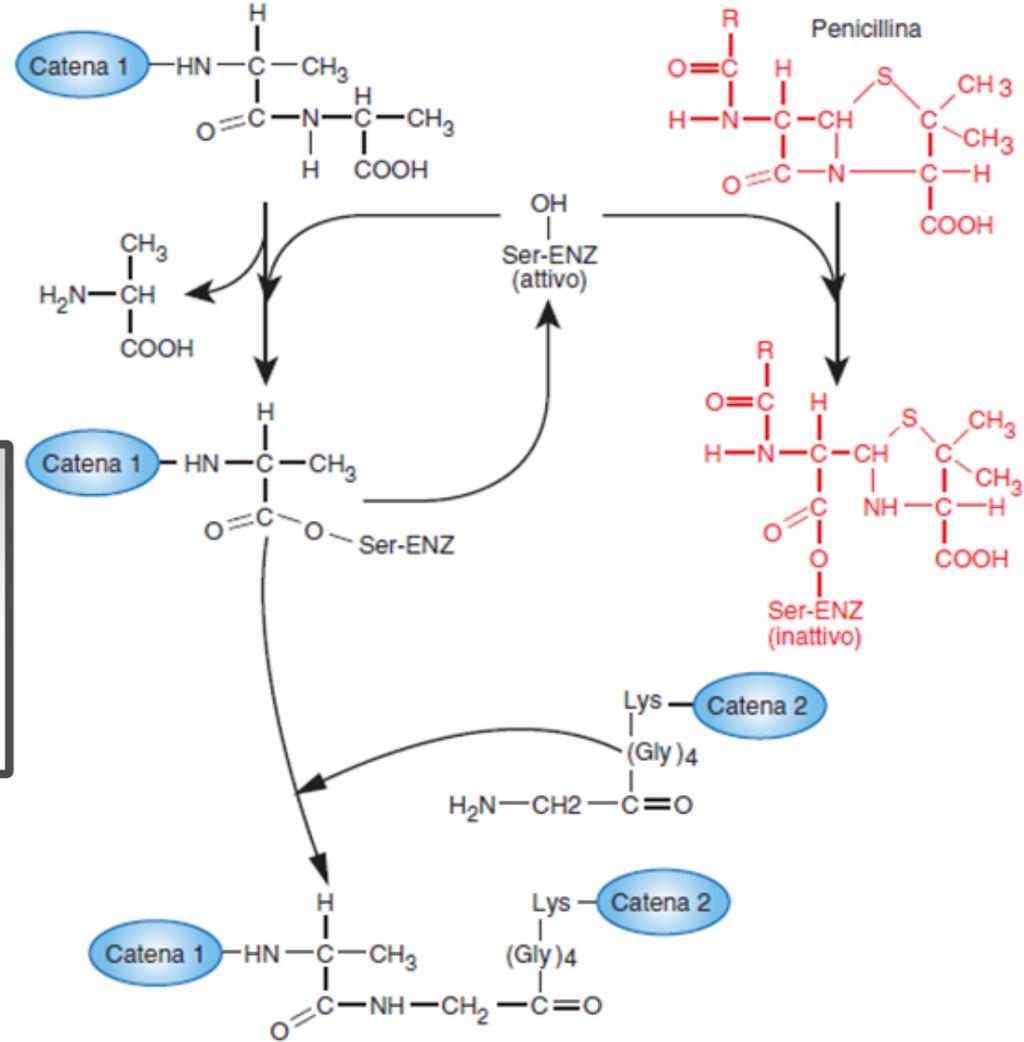
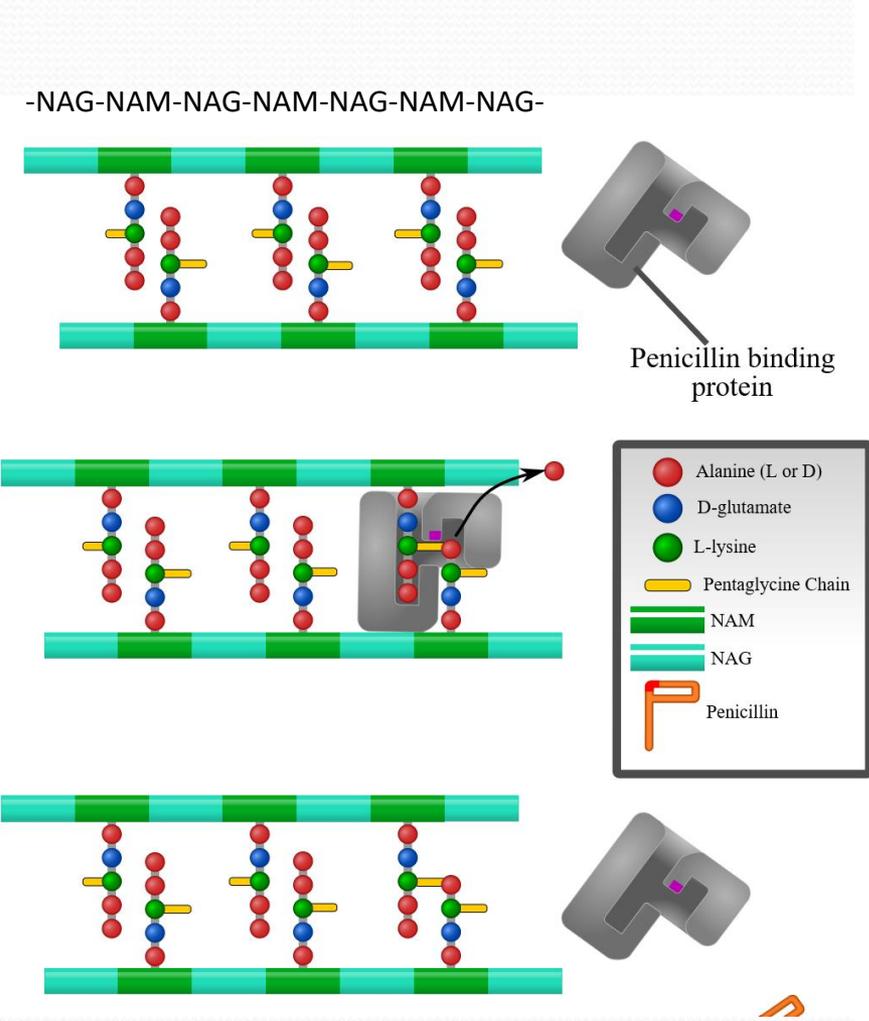
Inibitore suicida della timidilato sintasi

Inibitori irreversibili (o suicidi)



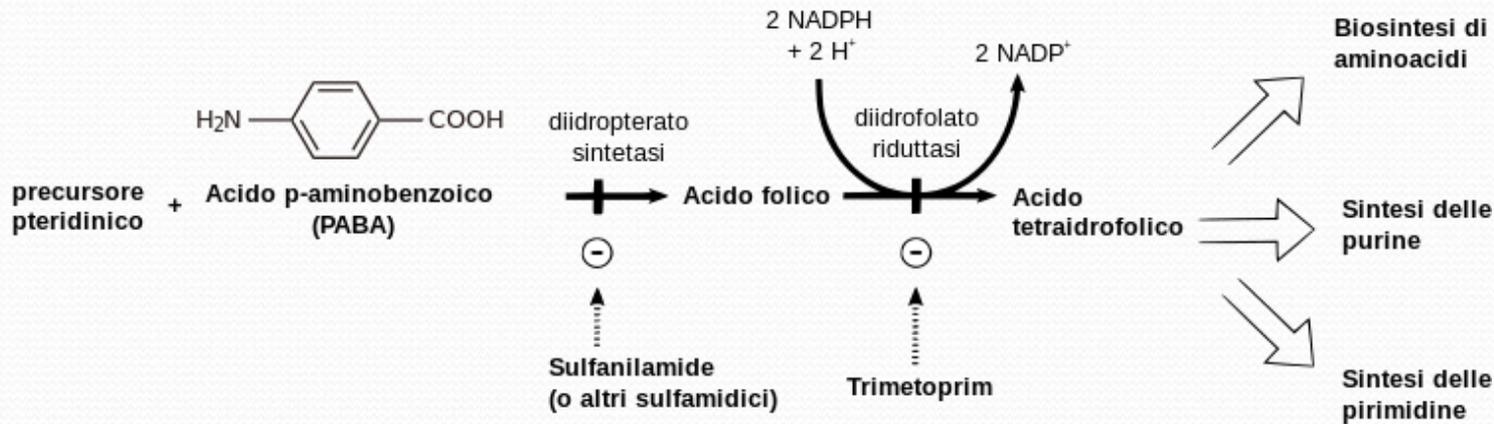
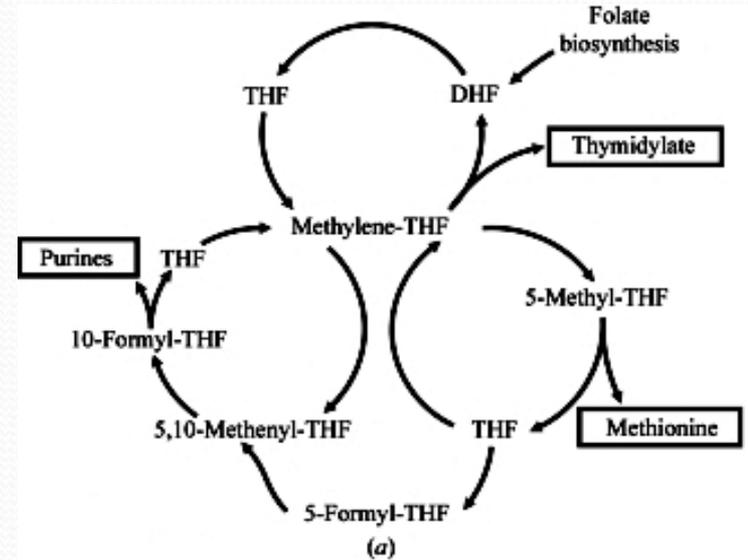
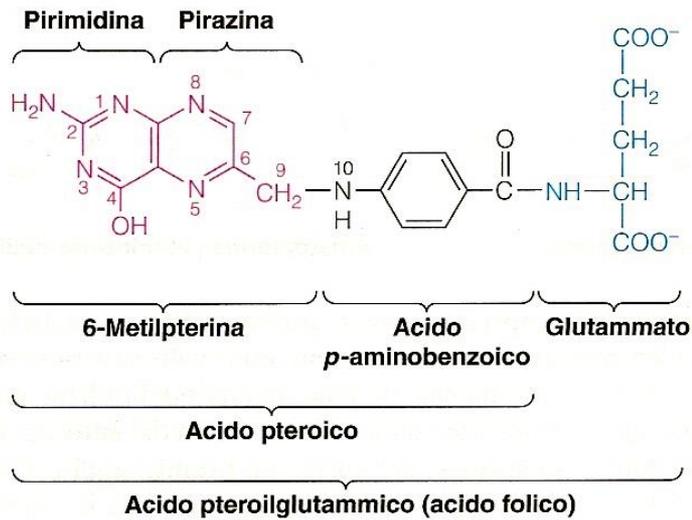
Inibitori suicidi

Inibitori della sintesi della parete batterica



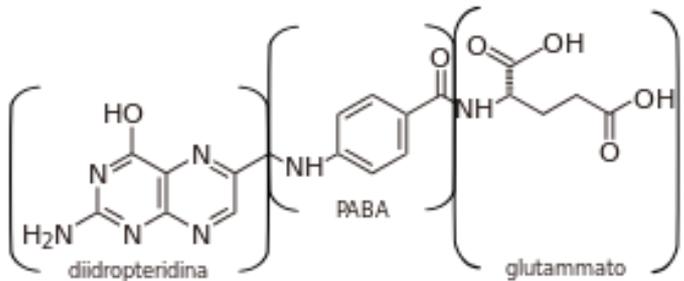
Analogia strutturale tra il dipeptide D-Ala-D-Ala (substrato della transpeptidasi) e l'anello β -lattamico delle penicilline

Inibitori della sintesi e del metabolismo del tetraidrofolato

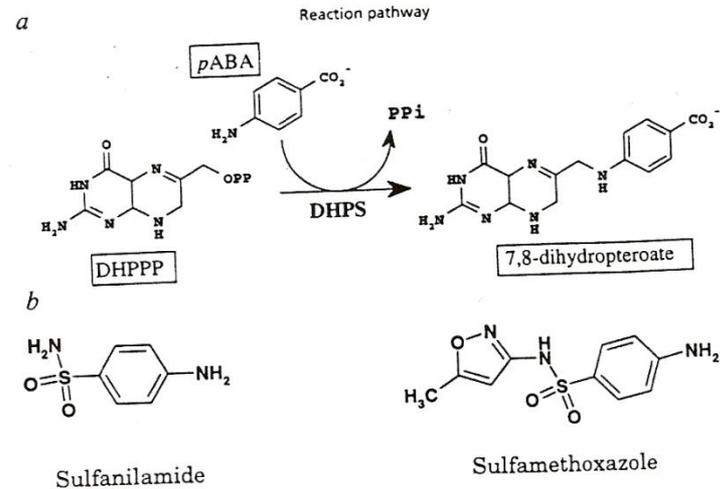


L'acido folico è una vitamina idrosolubile del gruppo B12 necessaria per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, per il metabolismo dell'omocisteina e per altre importanti reazioni biochimiche (trasferimento di gruppi -CH₃, -CH₂ e -CHO)

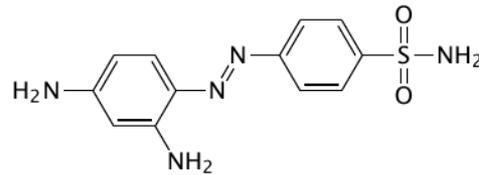
Inibitori della sintesi del tetraidrofolato



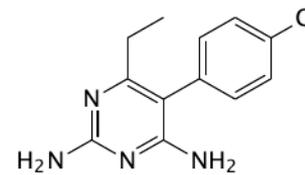
Inibitori della biosintesi dell'acido folico



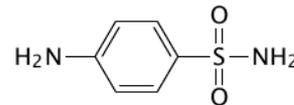
Sulfamidochrysoidine (Prontosil)



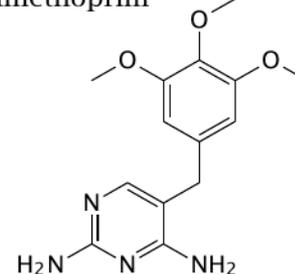
Pyrimethamine



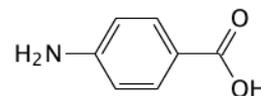
Sulfanilamide



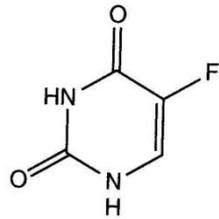
Trimethoprim



p-Aminobenzoic acid

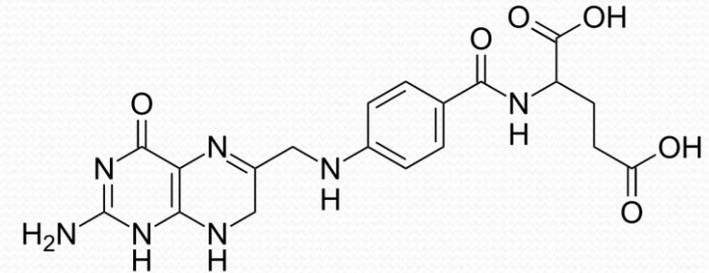
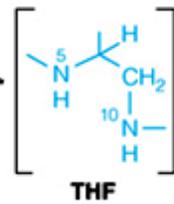
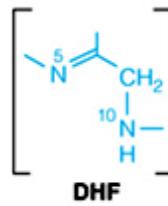
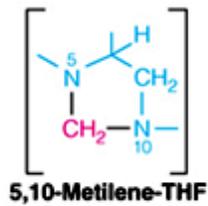
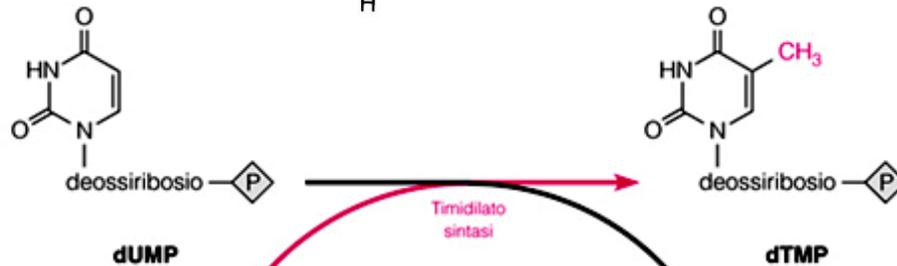


Inibitori usati in chemioterapia

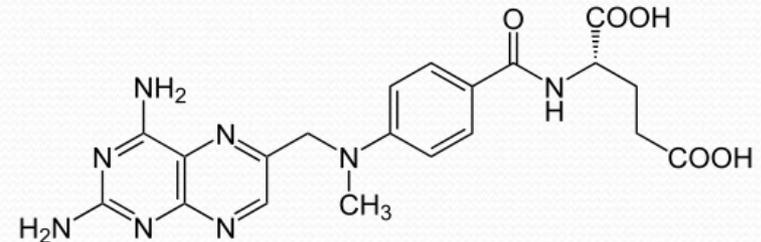


Fluorouracile

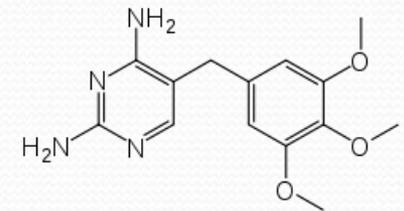
Unibitore suicida della timidilato sintasi



Diidrofolato



Metotrexato



Trimetoprim

Inibitori competitivi della diidrofolato riduttasi